

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

B12

(11)Publication number : 62-277325

(43)Date of publication of application : 02.12.1987

(51)Int.Cl.

A61K 31/51
// (A61K 31/51
A61K 31:195
A61K 31:375)

(21)Application number : 62-033029

(71)Applicant : TAKEDA CHEM IND LTD

(22)Date of filing : 16.02.1987

(72)Inventor : MATSUOKA MASAYOSHI
KITO TAKESHI

(30)Priority

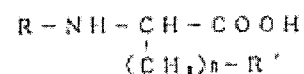
Priority number : 361 3449 Priority date : 18.02.1986 Priority country : JP

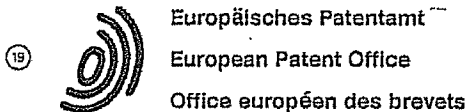
(54) ANTIDOTE FOR ACETALDEHYDE

(57)Abstract:

PURPOSE: To obtain a preventive and remedy for hangover symptom, by combining a compound such as L-cysteine, etc., with ascorbic acid and activated vitamin.

CONSTITUTION: The objective antidote for acetaldehyde contains the compound of formula (R is H or acyl; R' is thiol or sulfone; n is 1 or 2) (e.g. L-cysteine, L-monocysteinic acid, etc.), ascorbic acid or its salt (e.g. L-ascorbic acid) and a disulfide-type thiamine or its salt [e.g. thiamine disulfide (TDS)]. The antidote is useful as a preventive and remedy for hangover symptom. Since disulfide-type thiamine reacts with the compound of formula by compounding, direct contact of both components should be prevented. An agent having further excellent aldehyde antidotal effect can be produced by adding a cholagogue in addition to the above 3 components.





11 Publication number: **0 234 464 A1**

12 **EUROPEAN PATENT APPLICATION**

21 Application number: 87102120.0

61 Int. Cl.4: **A61K 31/51** ,
 //(A61K31/51,31:375,31:195)

22 Date of filing: 14.02.87

31 Priority: 18.02.86 JP 34494/86
 43 Date of publication of application:
 02.09.87 Bulletin 87/36
 84 Designated Contracting States:
 BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

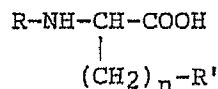
71 Applicant: Takeda Chemical Industries, Ltd.
 27, Doshomachi 2-chome Higashi-ku
 Osaka-shi Osaka, 541(JP)

72 Inventor: Matsuoka, Masayoshi
 2-9, Habikigaoka 8-chome
 Habikino Osaka 583(JP)
 Inventor: Kito, Go
 23-201, 8 Honmachi 5-chome
 Yao Osaka 581(JP)

74 Representative: von Kreisler, Alek,
 Dipl.-Chem. et al
 Deichmannhaus am Hauptbahnhof
 D-5000 Köln 1(DE)

54 Composition and method for reducing acetaldehyde toxicity.

57 A novel composition and method are disclosed for reducing acetaldehyde toxicity, especially for preventing and relieving hangover symptoms in humans. The composition comprises (a) a compound of the formula:



wherein R is hydrogen or an acyl group; R' is thiol or sulfonic group; n is an integer of 1 to 2. (b) ascorbic acid or a salt thereof and (c) a disulfide type thiamine derivative or a salt thereof. The composition is orally administered, preferably in the form of tablets.

EP 0 234 464 A1

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭62-277325

⑪ Int. Cl.⁴ 識別記号 庁内整理番号 ⑬ 公開 昭和62年(1987)12月2日
 A 61 K 31/51 ADQ 7252-4C
 //(A 61 K 31/51 7330-4C
 31:195 7330-4C 審査請求 未請求 発明の数 1 (全6頁)
 31:375)

⑭ 発明の名称 アセトアルデヒド解毒剤

⑮ 特 願 昭62-33029

⑯ 出 願 昭62(1987)2月16日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)2月18日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-34494

⑳ 発 明 者 松 岡 昌 義 羽曳野市羽曳が丘8丁目2番9号
 ㉑ 発 明 者 鬼 頭 剛 八尾市本町5-8番23-201号
 ㉒ 出 願 人 武田薬品工業株式会社 大阪市東区道修町2丁目27番地
 ㉓ 代 理 人 弁理士 岩 田 弘

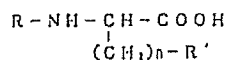
明 細 書

1. 発明の名称

アセトアルデヒド解毒剤

2. 特許請求の範囲

(1) (a)一般式



(式中、Rは水素原子またはアシル基、R'はチオール基またはスルホン基、nは1または2の整数を表わす)で示される化合物、(b)アスコルビン酸またはその塩類、および(c)ジスルフィド型チアミンまたはその塩類を含有してなる二日酔い症状の予防・治療剤。

(2)さらに利胆剤を含有してなる特許請求の範囲第(1)項に記載の予防・治療剤。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明はアセトアルデヒドの解毒剤、特に二日酔い症状の予防・治療剤に関する。

従来の技術

飲酒、特に過飲による二日酔い症状は、たとえば皮膚紅潮、熱感、胸内苦悶、頭痛、頭重、悪心、吐気、口臭、尿臭などとして顕われ、時に脳浮腫、機能的神経炎などの症状を呈することがある。

一般に飲みすぎによる胃のもたれ、むかつき、胸やけなどには、たとえば各種胃腸薬、生薬製剤などが服用され、これによって不快な症状の軽減がはかられているのが実情である。

今日、二日酔いの主な原因は、アルコール代謝の中間生成物であるアセトアルデヒドが十分に代謝されないで、そのまま体内に残留しているためであるといわれている。このため血中のアセトアルデヒドの量を低減させることは二日酔い症状の予防および治療につながり、さらにアセトアルデヒドによる肝障害の防止・治療に応用できるものと考えられている。

たとえばヘルベルト・スプリンスらは各種薬剤成分を用いてアセトアルデヒドの酔酔効果および致死作用に対する防禦作用を動物実験によって検

討し、その結果、L-アスコルビン酸、L-システインおよび塩酸チアミンを組合せてなる処方
が、アセトアルデヒドの中毒作用に対して優れた
防禦作用を示すことを報告している[エイジエン
ツ・アンド・アクションズ(Agents and
Actions)第5/2巻, 164~173頁(1975年
発行)]。ところで、今日のように飲酒の機会が多
くなり、またアルコール消費量が増大している社
会情勢に鑑み、アセトアルデヒドの中毒作用に起
因するとみられる二日酔症状を原因療法的に予防
・治療するための有効な薬剤の開発が待たれてい
る。

問題点を解決するための手段

本発明者らは、L-システインとL-アスコル
ビン酸とからなる処方に、さらにいわゆる活性型
ビタミンB₁₂として使われているフルスルチアミ
ンを組合せると、驚くべきことにL-システイ
ン、L-アスコルビン酸、塩酸チアミンの3成分か
らなる処方に比べて遙かに優れたアセトアルデ
ヒド防禦作用を示すことを見出した。また、本発

明の低級アルキル(C₁₋₄)カルボニルを挙げるこ
とができる。本発明ではし型の化合物(1)が用い
られるが、特にし型に限定されるものではなく、
ラセミ体を用いてもよい。このような化合物(1)
として、具体的にはL-システイン、N-アセチ
ル-L-システイン、L-ホモシステイン、L-シ
ステイン酸、L-ホモシステイン酸あるいはこれ
らのラセミ体などを挙げることもできる。また化
合物(1)は、たとえばL-システイン塩酸塩のよ
うな塩酸塩、L-システイン酸ナトリウムによ
うなアルカリ金属塩であってもよい。これら化合物
(1)のうちでも、特にL-システインを用いるの
が好ましい。

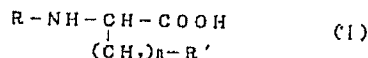
また、アスコルビン酸としてはL-アスコルビ
ン酸を挙げることもでき、さらにアスコルビン酸
の塩類としては、ナトリウム塩、カルシウム塩な
ど生理学的に許容されうる各種塩を挙げるこ
とができる。

また、本発明で用いるジスルフィド型チアミ
ンは、従来からいわゆる活性型ビタミンB₁₂として

明者らは、さらにL-システイン、L-アスコル
ビン酸およびフルスルチアミンを含有する処方に
利胆剤であるウルソデスオキシコール酸を配合せ
しめることにより、アセトアルデヒドの麻酔効果
および致死作用に対する防禦作用が一般と増強さ
れることを見出した。

本発明は、これらの知見に基づき、更に検討が
重ねられた結果完成されたものである。

すなわち、本発明は(a)一般式



(式中、Rは水素原子またはアシル基、R'はチオ
ール基またはスルホン基、nは1または2の整数
を表わす)で示される化合物、(b)アスコルビン酸
またはその塩類、および(c)ジスルフィド型チア
ミンまたはその塩類を含有してなる二日酔症状の
予防・治療剤である。

上記化合物(1)においてRで表わされるアシル
基としては、たとえばアセチル、プロピオニルな

使われているSS結合を有するもの、何れも用い
ることができる。具体例として、たとえば下記
のものを挙げることもできる。

- (i)チアミンジスルフィドおよびその誘導体
たとえばチアミンジスルフィド(TDS)、ビスベ
ンチアミン(BTDS)、ビスブチチアミン(Bu-
TDS)、ビスイブチアミンなど。
- (ii)チアミナルキルジスルフィド誘導体
たとえばプロスルチアミン(TPD)、フルスルチ
アミン(TTFD)、オクトチアミン(TATD)な
ど。

本発明において、ジスルフィド型チアミンは遊
離型のものを用いてもよく、また生理学的に許容
されうる塩、たとえば塩酸塩、硝酸塩などの塩酸
塩を用いてもよい。なお、ジスルフィド型チアミ
ンと前記化合物(1)とは配合変化(drug
interaction)を起こすため、両成分が直接接触
しないように配合する。

本発明では上記3成分からなる薬剤に、さらに
利胆剤を配合せしめることにより、アセトアルデ

ヒド解毒効果の一般と優れた薬剤とすることができ
る。

かかる利胆剤としては、たとえばウルソデスオ
キシコール酸、デヒドロコール酸、オサルミド(ヒ
ドロキシフェニルサリチルアミド)、フェニルプロ
パノール、アネトールトリチオン、シクロブチロー
ルカルシウム、シクロブチロール、ヒメクロモン、
トレピブトン、ケノデオキシコール酸などを具体
的に挙げることができるが、何らこれらに限定さ
れるものではなく、肝血流量増加作用あるいは肝
機能改善作用のあるものであればよい。本発明で
はステロイド環を有するコール酸誘導体、特にウ
ルソデスオキシコール酸を用いるのが好ましい。

上記本発明の予防・治療剤は上記3成分ないし
4成分に限定されるものではなく、必要に応じて
適宜、たとえばパントテン酸カルシウム、ニコチ
ン酸アミド、リボフラビン、酢酸トコフェロール
などの各種ビタミン類などを配合することができ
る。

本発明の予防・治療剤は、人間を対象として経
用することができる。

(a) 化合物(1)

約150～300mg/日

(b) アスコルビン酸またはその塩(遊離のアス
コルビン酸として換算)

約250～2000mg/日

(c) ジスルフィド型チアミンまたはその塩(遊
離のジスルフィド型チアミンとして換算)

約20～100mg/日

(d) 利胆薬

約20～150mg/日

上記1日投与量を飲酒前、飲酒後、あるいは好ま
しくは飲酒前後に分けて投与する。

作用効果

本発明の薬剤は、飲酒により増加する血中アセ
トアルデヒド濃度を有効に低減させる作用を有す
る。また、本発明の薬剤はミトコンドリアのアセ
トアルデヒドデヒドロゲナーゼ活性を増強する作
用を有している。したがって、アセトアルデヒド
に起因する二日酔の予防・治療剤、さらにはアル

コ的に投与することができる。経口的に投与する
ための形態としては、たとえば錠剤、顆粒剤、カプ
セル剤など任意の剤型をとり得る。糖衣掛け、造
粒など製剤技術分野において慣用されている方法
を用いて製剤化することができる。すなわち、た
とえば乳糖、でん粉、結晶セルロース、有機水素カ
ルシウムなどの賦形剤、たとえばステアリン酸マ
グネシウム、タルクなどの滑沢剤、たとえばでん
粉、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、ヒ
ドロキシプロピルセルロースなどの結合剤を用い
て、固型製剤を製造することができる。なお、化
合物(1)とジスルフィド型チアミンのようにドラッ
グ・インターアクションを起す薬剤の製剤化につ
いては、錠剤と糖衣錠とに分けて成分を配合した
糖衣錠とする、あるいは成分を別々の顆粒にして
配合するか、または一部の顆粒をコーティングし
て混合し打錠する群分け法や、成分を別々に内核
錠と外層に分けて打錠する有核錠剤化などの製造
方法を採用することができる。

各成分の投与量は、一般に下記の範囲内で選択

デヒド解毒剤として極めて有用である。なお、本
薬剤の毒性は極めて低い〔急性毒性：LD₅₀、
5000mg以上、経口(ラット)〕。

実験例1

18時間絶食させたラット(体重:250～280g)に
あらかじめ下記処方A～Gの検体を経口投与した。
一定時間(45～60分)後にアセトアルデヒド(1
370mg/kg)を経口投与して、アセトアルデヒ
ドの麻酔効果および致死作用に対する処方A～G
の効果を観察した。対照群は等量の生理食塩水を
投与した。

なお、対照群にアセトアルデヒドの1370mg
/kgを経口投与すると、ラットは数分以内に麻酔
状態に陥り、さらに呼吸困難などを併発してその
90%以上が1～6時間以内に死亡した。

(以下 余白)

処方	成分	投与量 (mg/kg)
A	・塩酸フルスルチアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	100 352 169
B	・塩酸チアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	100 352 169
C	・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	352 169
D	・塩酸フルスルチアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	50 352 169
E	・塩酸フルスルチアミン ・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	20 352 169
F	・塩酸フルスルチアミン ・ウルソデスオキシコール酸 ・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	50 30 352 169
G	・塩酸フルスルチアミン ・ウルソデスオキシコール酸 ・L-アスコルビン酸 ・L-システイン	20 30 352 169

ミンより有効であることが確認された。

(2) 処方DおよびEによる検討結果を下表2に示す。

表2: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死

作用に対する処方D, Eの防禦作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1時間後	6時間後
対照群	83.2(79/85)	90.5(86/95)	91.5(87/95)
D	40.0(8/20)	30.0(6/20)	35.0(7/20)
E	60.0(12/20)	45.0(9/20)	45.0(9/20)

(): 反応例数/使用例数

上記(1)において塩酸フルスルチアミンの有効性が確認されたため、引き続いてその配合量の検討を行った。上記から明らかなように50mg/kg配合の処方Dは、100mg/kgの処方Aと同程度の作用を示し、20mg/kgの処方Eでも致死率45%と優れた成績であり、塩酸フルスルチアミンの配合量は20mg/kgで十分な効果を発揮すると思われる。

(3) 処方FおよびGによる検討結果を下表3に示

(1) 処方A, BおよびCによる検討結果を下表1に示す。

表1: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死

作用に対する処方A, B, Cの防禦作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1時間後	6時間後
対照群	81.2(69/85)	89.4(76/85)	90.6(77/85)
A	35.2(19/54)	33.3(18/54)	35.2(19/54)
B	60.0(21/35)	62.9(22/35)	71.4(25/35)
C	74.3(26/35)	60.0(21/35)	74.3(26/35)

注: ()内は反応例数/使用例数

: 処方BおよびCは比較のための処方

上表から明らかなようにL-システインとL-アスコルビン酸とからなる処方Cと、これに、さらに塩酸チアミンを加えた処方Bはほぼ同等の効果を示し、アセトアルデヒドによる致死率は約70%であった。塩酸チアミンの代わりに塩酸フルスルチアミンを配合した処方Aは致死率35%と有意に優れた防禦作用を示した。

この成績より塩酸フルスルチアミンは塩酸チア

す。

表3: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死

作用に対する処方F, Gの防禦作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1時間後	6時間後
対照群	84.8(89/105)	90.4(95/105)	91.4(96/105)
F	32.0(8/25)	28.0(7/25)	28.0(7/25)
D	32.0(8/25)	32.0(8/25)	40.0(10/25)

(): 反応例数/使用例数

利胆剤であるウルソデスオキシコール酸を、さらに処方DおよびEに加え、その効果についての検討を行った。上表より明らかなように、ウルソデスオキシコール酸30mg/kgをそれぞれ配合した処方FおよびGは、処方D, Eより優れた効果を示した。

以上の成績を総合すると、アセトアルデヒドによるラットの麻酔効果および致死作用に対する防禦作用はL-システインおよびL-アスコルビン酸に塩酸フルスルチアミンを加えた3成分からなる処方Dで確認された。さらにこの3成分に肝血流

量増加作用や肝機能改善作用などを有するウルソデスオキシコール酸を加えることにより、一段と強力な防禦作用を示すことが確認された。この動物実験で本発明の薬剤によるアセトアルデヒドの麻酔効果および致死作用に対する優れた防禦作用が確認されたことより、アセトアルデヒドが主要原因物質と考えられるヒト二日酔症状の予防および治療に有効な作用を示すことが予測される。

実験例Ⅱ

下記処方HおよびIの検体を用いて実験例Ⅰと同様の実験を繰り返した。その結果を表4に示した。

処方	成分	投与量 (mg/kg)
H	・ビスイブチアミン	50
	・L-アスコルビン酸	352
	・L-システイン	169
I	・ビスベンチアミン(BTDS)	50
	・L-アスコルビン酸	352
	・L-システイン	169

処方	配合量
L-システイン	240mg
L-アスコルビン酸	500mg
塩酸フルスルチアミン	25mg
ウルソデスオキシコール酸	30mg
	(6錠中)

試験開始前24時間飲酒していない健康人に対して、2g/kgのアルコール(ウイスキーの炭酸水割り)を1時間程度で飲酒させ、その後の血中エタノールおよびアセトアルデヒド濃度を経時的に測定し、さらに二日酔症状(紅潮、熱感、胸内苦悶、頭痛、頭重、悪心など)の推移を観察した。

なお、薬剤の効果に客観性を持たせるため、偽薬と真薬とのシングルブラインドのクロスオーバー法を採用して検討した。

薬剤の投与時期は、飲酒開始1時間前と飲酒開始後2時間目の2回に分けて投与(3錠づつ)した。その結果を下表5に示す。

表4: アセトアルデヒドの麻酔効果および致死作用に対する処方HおよびIの防禦作用

処方	麻酔効果 (%)	致死率(%)	
		1時間後	6時間後
対照群	100 (30/30)	100 (30/30)	100 (30/30)
H	40.0(12/30)	33.3(10/30)	46.7(14/30)
I	43.3(13/30)	43.3(13/30)	50.0(15/30)

注: ()内は反応例数/使用例数

実験例Ⅲ

実際にヒトを対象に選んで下記処方で調製された糖衣錠を経口投与し、アルコール負荷後の血中エタノールおよびアセトアルデヒド濃度、ならびに二日酔症状の推移について臨床薬理学的検討(以下、飲酒テスト)を行った。

表5: 飲酒テスト

対象	区別	52才男性(Y.M)		48才男性(F.N)		35才男性(K.Y)	
		CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)	CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)	CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)
飲酒後の経過時間(分)	0	4.28	43.82	4.80	36.82	7.91	34.80
	240	4.35	32.82	4.09	18.88	4.53	24.76
	300	3.13	31.60	4.03	17.91	4.56	22.10
	0	2.75	46.77	2.62	39.20	4.72	33.50
	240	3.07	32.60	1.79	29.08	3.89	23.60
	300	2.88	29.52	2.68	29.14	3.95	19.08

24才男性(T.Y)		24才男性(H.T)		30才男性(T.F)		30才男性(T.A)	
CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)	CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)	CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)	CH ₃ CHO 濃度 (μM/ℓ)	C ₂ H ₅ OH 濃度 (mM/ℓ)
5.95	22.28	4.31	23.60	16.17	18.62	33.12	21.75
5.17	23.52	3.76	28.51	36.22	27.71	8.30	32.65
6.81	23.31	3.45	19.57	19.19	23.61	21.43	36.71
3.36	12.52	3.36	15.22	12.02	14.70	20.93	38.47
4.68	20.55	2.80	21.56	7.99	32.95	7.50	37.32
5.86	15.10	6.14	35.57	7.32	33.75	9.48	42.91

表5から明らかなように飲酒後の血中エタノール濃度に対しては実薬と偽薬とでは差が認められなかったが、血中アセトアルデヒド濃度は偽薬に比べ実薬の場合明らかに低下した。この血中アセトアルデヒド濃度の低下に対応し、二日酔症状である紅潮、熱感、胸内苦悶、頭痛、頭重、悪心、口臭(アルドール臭など)、尿臭なども軽度であった。

以上実験例Ⅰ、ⅡおよびⅢの成績からみて、L-システイン、L-アスコルビン酸、塩酸フルスルチアミンにウルソデスオキシコール酸を配合した処方、二日酔症状の主要な原因物質とされているアセトアルデヒドの毒性に対する解毒作用を有することが動物実験で確認され、また健康人で実施した臨床薬理学的試験により、血中アセトアルデヒドのクリアランスを促進し、これにより二日酔症状の予防および治療効果を発揮することが確認された。

実施例1

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
---------	-------

実施例3

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	250mg
L-システイン	240mg
でん粉	530mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に練込液およびフルスルチアミン塩酸塩2.5mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

実施例4

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
L-システイン	240mg
ウルソデスオキシコール酸	30mg
でん粉	250mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造し

L-システイン	240mg
でん粉	280mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に練込液およびフルスルチアミン塩酸塩2.5mg配合(6錠当り、以下同じ)の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

実施例2

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
L-システイン	240mg
でん粉	250mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に練込液およびフルスルチアミン塩酸塩5.0mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

た。次いでこの素錠に練込液およびフルスルチアミン塩酸塩2.5mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

実施例5

まず、6錠当り、

アスコルビン酸	500mg
L-システイン	240mg
ウルソデスオキシコール酸	30mg
でん粉	240mg
乳糖	500mg
ステアリン酸マグネシウム	10mg

なる成分を用いて打錠機によって素錠を製造した。次いでこの素錠に練込液およびチアミンジスルフィド塩酸塩3.4、3mg配合の撒布剤を用いてコーティングパン中で糖衣掛けを行ない糖衣錠を製造した。

代理人 弁理士 岩田

